

## Das Golf-Kriegs-Syndrom

### Chemie oder Psychiatrie?

Bauer A., Lohmann K.

**Zusammenfassung:** Mehrere tausend Golfkriegsveteranen berichteten nach Kriegsende über persistierende neurologische und neuropsychologische Symptome unklarer Ätiologie. Neben vermuteten Giftgasangriffen, Pestizideinsätzen, Insektenrepellents, Nebenwirkungen von Medikamenten, unbekanntem Infektionserregern, brennenden Ölquellen u.a.m. wurden auch Rentenbegehren sowie psychische und psychosomatische Erklärungsmuster - vor allem von den verantwortlichen Stellen- für diese Erkrankungen herangezogen. In jüngster Zeit mehren sich jedoch die Hinweise, daß eine synergistische Wirkung von Medikamenten, Insektenrepellents und Pestiziden die Ursache der Erkrankungen sein könnte. Vergleichbare Mischexpositionen können auch in Deutschland stattfinden und zu ähnlichen Erkrankungen führen.

Von ca. 700.000 US-amerikanischen Golfkriegsveteranen berichteten etliche tausend (die Angaben reichen von 3.000-80.000) nach Kriegsende unter anderem über neurologische und neuropsychologische Symptome unklarer Ätiologie. Die Symptome persistierten bei vielen Golfkriegsveteranen auch noch Jahre nach Beendigung des Krieges. Aufgrund der unbekanntem Ursache der Symptome wurde der Begriff „*Golf-Kriegs-Syndrom*“ geprägt (2, 9).

Nach BLANCK et al. (4) waren die häufigsten Symptome, die von Golfkriegsveteranen benannt wurden: *Chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, neuropsychologische Beschwerden (Konzentrationsstörungen, Vergeßlichkeit, Reizbarkeit, Depressionen), Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Husten und Hautausschläge*. Diese Beobachtungen setzten eine sehr kontrovers geführte Diskussion zwischen Betroffenen und verantwortlichen Stellen bzw. armee-nahen Wissenschaftlern in Gang. So wurden neben vermuteten Giftgasangriffen (C-Waffen=neurotoxische Organophosphate), Pestizideinsätzen (Organophosphate, Pyrethroide), Insektenrepellents (DEET), Nebenwirkungen von Medikamenten (z.B. Pyridostigminbromid), unbekanntem Infektionserregern, brennenden Ölquellen u.a.m. insbesondere auch Rentenbegehren sowie psychische und

psychosomatische Erklärungsmuster für diese Erkrankungen herangezogen (4, 10, 12, 18-20) (*Tabelle 1*).

Die Exposition der Golfkriegsveteranen gegenüber neurotoxischen C-Waffen, Pestiziden oder Insektenrepellents ist bis heute alles andere als gut aufgeklärt.

Offiziell war kein Einsatz von C-Waffen erfolgt und eine ständige Überwachung der Umgebungsluft durch Meßgeräte der US-Armee bestätigten angeblich diese Aussage. Allerdings lösten die aufgestellten, äußerst empfindlichen Meßgeräte ständig Fehlalarme aus, die dann auf andere Ursachen zurückgeführt wurden. Tschechische Wissenschaftler konnten während des Golfkrieges dagegen geringe Luftkonzentrationen von Giftgasen in bestimmten Gebieten messen (4). Erst 1996 gab das amerikanische Verteidigungsministerium zu, daß eine Exposition von ca. 15.000 Soldaten gegenüber C-Waffen nach der Sprengung eines Munitionsdepots, in denen solche Kampfstoffe lagerten, durchaus möglich gewesen ist (7).

Pyridostigminbromid ist ein zugelassenes Medikament für die Behandlung der Myasthenia gravis, das den Soldaten zur Prävention für den Fall eines C-Waffen-Alarms gegeben wurde. Pyridostigmin bindet reversibel an die Acetylcholinesterase, dadurch werden die Bindungsstellen für Organophosphate blockiert und eine irreversible Blockade des Enzyms durch organophosphathaltige C-Waffen wird verhindert. Pyridostigmin bindet jedoch auch an periphere Esterasen, die z.B. an der metabolischen Entgiftung von Pyrethroiden beteiligt sind (1). Etliche Soldaten klagten außerdem während der Einnahme über mehr oder weniger schwere Nebenwirkungen des Medikaments (10).

Die Anwendung und Verbreitung von Pestiziden im Golfkrieg ist ebenfalls unklar. Zunächst wurde sowohl von dem britischen als auch dem US-amerikanischen Verteidigungsministerium angegeben, daß insgesamt sehr wenig Pestizide eingesetzt wurden und auch die Soldaten entsprechende Mittel nur wenig nutzten (4). Erst Ende 1996 wurde von einem Mitarbeiter des britischen Verteidigungsministeriums eingeräumt, daß die Anwendung von organophosphathaltigen Pestiziden wesentlich weiter verbreitet war als vorher offiziell zugegeben worden war (16). Zusätzlich benutzte eine nicht bekannte Anzahl von Soldaten sogenannte Flohhalsbänder, die Chlorpyrifos (ein Organophosphat) enthielten. Die Uniformen sollten einerseits zur Abwehr von Insekten mit dem Insektizid Permethrin imprägniert werden, andererseits war die

Kapazität der entsprechenden Fabriken nicht ausreichend, so daß Spraydosen mit einem permethrinhaltigen Produkt an Soldaten verteilt wurde, damit diese die Uniformen selbst imprägnieren konnten. Nach BLANCK et al. (4) hatten jedoch nur etwa 5% der Soldaten Zugang zu diesen Spraydosen. Diese Daten beruhen jedoch vor allem auf den Angaben von Ausschüssen des amerikanischen Verteidigungsministeriums, und diese Angaben hatten sich schon bei den möglichen Expositionen gegenüber C-Waffen und organophosphathaltigen Pestiziden als nicht ganz richtig erwiesen. Inwieweit die Soldaten gegenüber Pyrethroiden exponiert waren ist also im Grunde ungeklärt.

Zur Insektenabwehr wurde DEET (N,N-diethyl-m-Toluamid) in 75%ger ethanolischer Lösung (in den USA erlaubt: 30%) oder auch als niedriger dosierte Lotionen und Stifte eingesetzt. DEET ist auch in deutschen handelsüblichen Insektenrepellents vorhanden (allerdings niedriger dosiert). DEET kann in Überdosierung durchaus neurologische Nebenwirkungen haben. In einigen Fällen sind sogar Todesfälle durch häufige Anwendung am ganzen Körper beschrieben. Die Anwendungshäufigkeit bei den Soldaten ist wiederum unklar. Mitarbeiter von armee-eigenen Forschungsinstituten sprechen wiederum von einer sehr seltenen Anwendung der Mittel (14). Unabhängige Stellen sprechen dagegen von zum Teil häufiger Anwendung der Insektenabwehrmittel (10).

Studien des amerikanischen Verteidigungsministeriums zur Klärung der Erkrankungen der Golfkriegsveteranen kamen zu dem Schluß, daß bei den untersuchten Veteranen lediglich psychische Erkrankungen wie z.B. Depressionen, kriegsbedingte Streßerkrankungen (Posttraumatic Stress Disorder =PTSD) und Anpassungsstörungen häufiger aufgetreten seien als in vergleichbaren Bevölkerungsgruppen. Weiterhin seien chemische Faktoren für die Erkrankungen bedeutungslos (17).

HALEY (11) kritisierte die Vorgehensweise dieser Studien und insbesondere die Art der Diagnosestellung (siehe auch 21). MILNER et al. (15) fanden, daß auf die erkrankten Soldaten weder die Diagnose PTSD noch andere psychiatrische Diagnosen zuträfen.

ABOU-DONIA et al. (1) und ABOU-DONIA und WILMARTH (2) stellten in Tierexperimenten mit Hühnern fest, daß die Substanzen Pyridostigminbromid und DEET und Permethrin bzw. Chlorpyrifos gemeinsam eine synergistische

neurotoxische Wirkung entfalten. Bei den Hühnern wurden neurologische Ausfälle und pathologische Effekte an Axonen beobachtet, die sonst erst bei sehr viel höheren Dosen an DEET und Permethrin bzw. Chlorpyrifos auftreten. Dies wurde von den Autoren u.a. darauf zurückgeführt, daß der Einsatz von Pyridostigmin die Abbaurate von Permethrin und DEET im Körper senkt und ihre Neurotoxizität im Gegenzug erhöht. Die Ergebnisse hinsichtlich der synergistischen Wirkung von Pyridostigmin, DEET und Permethrin wurden von McCAIN et al. (14) an Ratten bestätigt. Jedoch bleibt die Frage offen, ob die Soldaten gegenüber diesen Substanzen überhaupt exponiert waren und wenn ja, wie hoch die Exposition war. HALEY et al. (8, 9) und HALEY und KURT (10) führten daraufhin drei zusammenhängende epidemiologische Studien durch und schlossen aus ihren Ergebnissen:

1. daß es möglich war, drei relativ scharf umrissene neurologische Symptomenkomplexe bei einem Teil der Golfkriegsveteranen zu beschreiben, die nicht durch andere Erkrankungen erklärt werden konnten: I. das „Impaired-Cognition-Syndrome“, II. das „Confusion-Ataxia-Syndrome“ und III. das „Arthromyo-Neuropathy-Syndrome“ (*siehe Kasten*).
2. daß die drei Symptomenkomplexe verschiedene Schweregrade einer generalisierten Schädigung des Nervensystems durch die Einwirkung neurotoxischer Verbindungen darstellen
3. daß das Verwenden eines Flohhalsbands (Chlorpyrifos) signifikant mit den Symptomen des ersten Symptomenkomplexes korrelierte
4. daß das Auftreten von Symptomen des zweiten Symptomenkomplexes mit der Vermutung gegenüber chemischen Kampfstoffen exponiert gewesen zu sein und mit dem Aufenthalt in Sektion 7 des Kriegsgebietes korrelierte (in dieser Region war ein Munitionsdepot, in dem C-Waffen lagerten, gesprengt worden)
5. daß das Auftreten des dritten Symptomenkomplexes mit der häufigen Verwendung von DEET in hochprozentiger Lösung korrelierte
6. daß ein Teil der Golfkriegsveteranen relativ empfindlich mit deutlichen Nebenwirkungen auf das Medikament Pyridostigminbromid reagierte und daß das Auftreten dieser Empfindlichkeit zusätzlich mit dem Auftreten der Symptomenkomplexe II. und III. korrelierte und möglicherweise eine erhöhte Vulnerabilität dieser Soldaten gegenüber Substanzen, die das Nervensystem beeinflussen oder schädigen können, anzeigt.

Die Erkenntnisse insbesondere der Arbeitsgruppe von ABOU-DONIA (1, 2) sind auch für Deutschland aktuell. Außer durch Pyridostigmin werden die peripheren Esterasen auch z.B. durch Tri-o-Kresylphosphat und andere Organophosphate gehemmt. Diese Substanzen werden in Deutschland bei Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen zum Teil gemeinsam mit Pyrethroiden wie z.B. Permethrin eingesetzt. Piperonylbutoxid, das ebenfalls als Wirkungsverstärker mit Pyrethroiden gemeinsam verwendet wird, hemmt Oxidasen, die an dem Abbau von Pyrethroiden ebenfalls beteiligt sind (6). MAREI et al. (13) fanden, daß unter der Einwirkung von Piperonylbutoxid bzw. Tri-o-Kresylphosphat die Aufnahme von Permethrin in das Gehirn um das 4-9fache gesteigert ist. Organophosphate, Pyrethroide oder Pyrethrine werden auch in handelsüblichen Insektenvertilgungsmitteln eingesetzt und persistieren in Innenräumen zum Teil über Jahre (3, 5). DEET wird als Wirkstoff in Insektenrepellents auch auf dem deutschen Markt eingesetzt.

Aufgrund der Häufigkeit der Verwendung der genannten Verbindungen besteht aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes hier zum einen ein immenser Forschungsbedarf und zum anderen ein großer Aufklärungsbedarf für Ärzte und Verbraucher. Mischexpositionen dieser Art sind häufig und müssen bei der toxikologischen Bewertung solcher Schadstoffe sowie bei der Begutachtung von Patienten, die möglicherweise durch solche Substanzgemische geschädigt wurden, wesentlich stärker berücksichtigt werden, als dies heute meist der Fall ist.

**Tabelle 1: Vermutete Ursachen für das Golf-Kriegs-Syndrom (4, 10)**

<b>mögliche Ursachen</b>	<b>toxikologisch relevante Substanz/en</b>
chemische Kampfstoffe	Organophosphate: z.B. Soman
Medikament zur Vorbeugung von Vergiftungen durch Organophosphathaltige C-Waffen	Pyridostigminbromid
Einsatz von Pestiziden	-Organophosphate (z.B. Chlorpyrifos, Dichlorvos) -Carbamate (z.B. Bendiocarb) -Pyrethroide (z.B. Permethrin, Allethrin, Cypermethrin)
Tragen von Flohhalsbändern	Organophosphat: Chlorpyrifos
Imprägnierung der Uniformen mit Pestiziden	Pyrethroide: Permethrin
Verwendung von Insekten-Repellents	DEET (N,N-diethyl-m-Toluamid)
brennende Ölquellen	Ruß, diverse KW und CKW, Dioxine/Furane
multiple Immunisierung und andere Medikamente zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten	verschiedene Impfstoffe, versch. Medikamente (Chloroquin u.a.)
Dämpfe aus Anti-Chemie-Waffen-Anstrichen für Armeefahrzeuge	Isocyanate
Mißbrauch von Alkohol und/oder Drogen	Akohol, Kokain
psychische Folgen der Kriegserlebnisse (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD)	keine
Simulanten, Rentenbegehren	keine
unbekannte Infektionskrankheit	Toxine?
Sonstige	Erdöl im Trinkwasser, Abgase von Flugzeugen, der Muniton beigesetztes Uran

**Neurologische Symptomenkomplexe bei Golf-Kriegs-Veteranen nach HALEY et al. (9):**

I. Symptomenkomplex: „Impaired Cognition Syndrome“:

Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Depressionen, Schlafstörungen, Erschöpfung, tagsüber müde, verwachsene Sprache, verwirrte Gedankenprozesse, Kopfschmerzen

II. Symptomenkomplex: „Confusion-Ataxia-Syndrome“:

Probleme mit gedanklichen Prozessen wie Lesen, Schreiben, Buchstabieren, Probleme mit logischem Denken, schnell verwirrt, Probleme mit der Orientierung, Gleichgewichtsstörungen, Gefühl, daß der Raum sich dreht, Gangstörungen, Stolpern,

III. Symptomenkomplex: „Arthro-Myo-Neuropathy-Syndrome“:

Gelenk- und Muskelschmerzen, Muskelschwäche, starke Erschöpfung nach Anstrengungen, Kribbeln/Taubheitsgefühle der Hände, Arme, Füße oder Beine

## Literaturverzeichnis:

1. Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Abdel-Rahman AA, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pyridostigmin bromide, deet, and chlorpyrifos. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 34: 201-222.
2. Abou-Donia MB, Wilmarth KR. Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmin bromide, deet, and permethrin: Implications of gulf war chemical exposures. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 35-56.
3. Bauer A, Böge K-P, Alsen-Hinrichs C. Pyrethroide in Teppichen als mögliche Ursache unklarer Erkrankungen. *Z Allg Med* 1997; 73: 1101-1102.
4. Blanck RR, Hiatt J, Hyams KC et al.. Unexplained illnesses among desert storm veterans: A search for causes, treatment, and cooperation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 262-268.
5. BUI (Bremer Umwelt Institut e.V.): Pyrethroide. Pestizide in Innenräumen. Bremen: Bremer Reihe Umwelt & Arbeit 1994.
6. Dalvi RR, Dalvi PS. Differences in the effects of piperine and piperonylbutoxid on the hepatic drug metabolizing enzyme system in rats. *Drug Chem Toxicol* 1991; 14: 219-229.
7. Greenberg DS. US gulf war chemical-exposure estimates rise further. *Lancet* 1996; 348: 1203.
8. Haley RW, Hom J, Roland PS et al.. Evaluation of neurologic function in gulf war veterans. *JAMA* 1997; 277: 223-230.
9. Haley RW, Kurt TL, Hom J. Is there a gulf war syndrome? *JAMA* 1997; 277: 215-222.
10. Haley RW, Kurt TL. Self reported exposure to neurotoxic chemical combinations in the gulf war. A cross-sectional epidemiologic study. *JAMA* 1997; 277: 231-237.
11. Haley RW. Is gulf war syndrome due to stress? The evidence reexamined. *Am J Epidem* 1997; 146: 695-703.
12. Landrigan PJ. Illness in gulf war veterans: Causes and consequences. *JAMA* 1997; 277: 259-261.
13. Marei AEM, Ruzo LO, Casida JE. Analysis and persistence of permethrin, cypermethrin, deltamethrin, and fenvalerat in the fat and brain of treated rats. *J Agric Food Chem* 1982; 30: 558-562.
14. McCain WC, Lee R, Johnson MS et al.. Acute oral toxicity study of pyridostigmine bromide, permethrin, and deet in the laboratory rat. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 113-124
15. Milner IB, Axelrod BN, Pasquantonio J, Sillanpaa M: Is there a gulf war syndrome? *JAMA* 1994; 271: 661.
16. O'Brien C. Britain launches two studies of gulf war syndrome. *Nature* 1996; 384: 604.
17. Revell T. The gulf war syndrome. *BMJ* 1995; 310: 1073.
18. Roberts J. Chemical weapons did not cause the gulf war syndrome. *BMJ* 1995; 310: 692.
19. Roberts J. US report denies thar gulf war syndrome is disease. *BMJ* 1995; 311: 406.
20. Robinson A. Veterans worry that unexplained medical problems are a legacy of service during gulf war. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 944-947.
21. Wadman M. Critics claim US inquiry was „irreparably flawed“. *Nature* 1997; 390: 4.

**Anschrift der Autoren:**

Dr.rer.nat. Anke Bauer  
Institut für Toxikologie  
des Klinikums der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Brunswikerstr. 10  
24105 Kiel

Dr.med. Kurt Lohmann  
Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie  
Plessenstr. 13  
24837 Schleswig

**Bitte richten Sie den Schriftverkehr an Frau Dr. Bauer**